

# MULTİPL SKLEROZ'DA BAZAL GANGLİON SİNYAL İNTENSİTESİ DEĞİŞİKLİKLERİ

Egemen İDİMAN\*, Handan ÇAKMAKÇI\*\*, Fethi İDİMAN\*, Raif ÇAKMUR\*,  
İlhami KOVANLIKAYA\*\*, Gülden AKDAL\*, Kürşat KUTLUK\*, Yüksel MENGÜŞ\*

D.E.Ü.Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı\*  
D.E.Ü.Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı\*\*

## ÖZET

Son yıllarda yapılan az sayıda çalışmada, multipl skleroz (MS) olgularının manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile T2 ağırlıklı görüntülerinde bazal ganglion sinyal intensitesinde görece bir düşmenin varlığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, MS olgularında MRG'de saptanan bazal ganglion sinyal intensite değişikliklerinin önemini değerlendirmek amacıyla, 52 MS olgusu ve yaşça uyumlu 20 kontrol olgusunun MR görüntüleri değerlendirildi. Yaş ortalaması  $31.2 \pm 10.8$  yıl olan MS grubundaki 48 olgu Poser kriterlerine göre definit, 4 olgu ise probabl MS olarak değerlendirildi. Bu olguların 34'ünde relapsing-remitting, 14'ünde sekonder progressif seyir saptandı, geriye kalan 4 olguda ise ilk atak sözkonusuydu. Olguların MRG incelemelerinde bazal ganglionlardaki (globus pallidus, putamen, kaudat nukleus ve talamus) sinyal değişikliklerini ve beyaz cevher lezyon yükünü değerlendirmek için görsel derecelendirme skalası kullanıldı. MS grubunda, genel olarak bazal ganglion sinyal intensiteleri, kontrol grubuna göre düşük bulduysa da, bu bulgu istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Bununla birlikte, lezyon yükü ile sinyal intensitesi arasında belirgin bir korelasyon saptandı. **Anahtar sözcükler:** Multipl Skleroz, MRG, Bazal Ganglion, Demir

## SUMMARY

It has been reported that a relative reduction in signal intensity on T2 weighted magnetic resonance imaging (MRI) may be seen in the basal ganglia of patients with multiple sclerosis (MS). In this study, in order to evaluate significance of the changes of basal ganglia signal intensity on MRI, we studied 52 patients with multiple sclerosis and 20 age matched controls. Forty-eight patients had definite MS, 4 patients had probable MS according to Poser's criteria. The mean age was 31.2 years. Thirty-four patients had a relapsing remitting course, 14 patients had secondary progressive course and 4 patient had first attack. Visual rating scales were used to measure the lesion load as well as the signal intensity of the globus pallidus, putamen, caudate nucleus, and thalamus. There was a mild degree of low signal intensity in the patient group in the globus pallidus and thalamus. None of the basal ganglia showed statistically significant signal intensity difference between patients with MS and controls. However, there was a linear correlation between the lesion load in the white matter and signal intensity of basal ganglia.

**Key words:** Multiple sclerosis, MRI, Basal ganglia, Iron.

Multipl skleroz (MS) 'da klinik ve patolojik olarak bazal ganglion tutuluşunun oldukça ender görüldüğü bilinmektedir (1). Ancak son yıllarda yapılan az sayıda çalışmada, MS hastalarının manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile elde edilen T2 ağırlıklı görüntülerinde bazal ganglion sinyal intensitesinde görece bir düşmenin varlığı bildirilmektedir (2). MS'li olguların MRG'

lerinin görsel olarak değerlendirildiği bir çalışmada, Drayer ve ark. (1987) normal kişilerde MRG'de görsel analizle globus pallidus sinyal intensitesini düşük olarak saptamışlardır. Aynı çalışmacılar, MS'li olgularda, putamen ve talamusla karşılaştırıldığında, globus pallidus sinyal intensitesindeki bu düşüklüğün daha belirgin olduğunu

bildirmişlerdir. MS olgularında beyaz cevherdeki lezyon sayısı ve boyutuyla da korelasyon gösterdiği saptanan bu bulgu, bazal ganglionlarda aşırı demir depolanmasına bağlanmıştır (2). Postmortem çalışmalarda da, kronik MS plaklarının çevresinde demir birikimleri olduğu bildirilmiştir (3). Ancak Grimaud ve ark. (1995)'nin çalışmalarında elde edilen farklı bulgular bu konudaki tartışmanın yeniden alevlenmesine yol açmıştır.

Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Demiyelinizan Hastalıklar Polikliniğine kayıtlı 52 MS'li ve 20 kontrol olgusunda, MRG'de bazal ganglion sinyal intensite değişiklikleri değerlendirilerek, elde edilen sonuçların klinik tablo ve diğer MRG bulguları ile korelasyonunun araştırılması amaçlanmıştır.

#### GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya 34'ü kadın 18'i erkek 52 MS'li hasta ve yaşça uyumlu 20 kontrol olgusu alındı. Poser ve ark. (4)'nin kriterlerine göre hastaların 48'i definit, 4'ü probabl MS olarak değerlendirildi (Tablo I).

Yaş ortalaması  $31.2 \pm 10.8$  yıl ve hastalık süresi  $7.5 \pm 6.6$  yıl olarak saptandı. 34 hastada relapsing-remitting (RR), 14 hastada sekonder progressif (SP) seyir saptandı ve geriye kalan 4 hastada ilk atak sözkonusuydu. Hastaların hiçbirinde klinik olarak bazal ganglion etkilenmesine ilişkin bulgu yoktu. Olguların MRG tetkikleri 1 Tesla gücünde sabit manyetik alan oluşturabilen 42SP magnetom (Siemens) cihazında repetisyon zamanı (TR) 2200msn ve eko zamanı (TE) 80msn olacak şekilde aksiyal

ve sagittal planda 4 mm'lik T2 ağırlıklı kesitlerle yapıldı. Bazal ganglionlardaki (globus pallidus, putamen, kaudat nukleus ve talamus) sinyal değişikliklerini ve beyaz cevher lezyon yükünü değerlendirmek için görsel derecelendirme skalası kullanıldı. Sinyal intensitesi açısından herbir bazal ganglion nukleusu kortikal gri madde internal referans kabul edilerek görsel olarak (0=izointens, 3=maksimum düşük sinyal intensitesi olmak üzere) skorlandı (Tablo II). Lezyon yükü, Grimaud ve ark. (1995)'nin önerdiği biçimde aşağıdaki şekilde derecelendirildi. Lezyon çapı 5mm'den küçük ise 1, 5-10mm arasında ise 2, 10mm'den büyük ise 3 puan olarak değerlendirildi ve konfluens gösteren lezyona +1 puan verildi (Tablo II). Grimaud ve ark. (1995)'nin değerlendirmesinden farklı olarak, lezyonlar, kaç kesitte görüldüğüne bakılmaksızın birkez skorlandı. İstatistik analiz olarak, student t-test ve Spearman's rank korrelasyon testi kullanıldı.

Tablo I. MS'li Hastaların Demografik Özellikleri ve Nörolojik Tutulumları

Olgu Sayısı	52 (34 Kadın, 18 Erkek)
Kadın/Erkek Oranı	1.9:1
Ortalama Yaş	$31.2 \pm 10.8$ Yıl
Klinik Form	48 Olguda Definite MS (92%) 4 Olguda Probable MS (8%)
Hastalığın Seyri	RR 34 Olguda (65%) SP 14 Olguda (27%) İlk Atak 4 Olguda (8%)
<b>Nörolojik Bulgular</b>	
Piramidal Bulgu	41 Hasta (79%)
Optik Tutulum	40 Hasta (77%)
Serebellar Bulgu	37 Hasta (71%)
Beyinsapı Tutulumu	32 Hasta (62%)
Spinal Tutulum	32 Hasta (62%)

Tablo II. MRG Bulgularının Skorlanması İçin Kullanılan Görsel Derecelendirme Skalaları

Bazal Ganglion Sinyal İntensitesi		Beyaz Cevher Lezyon Yüğü (Lezyon Çapı)	
İzointensite	0	< 5mm	1
Hafif Hipointensite	1	5-10mm	2
Orta Hipointensite	2	>10mm	3
Maksimum Hipointensite	3	Konfluent	+1

### BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri ve etkilenen nörolojik sistemler Tablo I'de görülmektedir. Çalışmamızdaki MS olgularında en sık saptadığımız bulgu piramidal tutuluştur (%79). Bunu optik sinir (%77) ve serebellar sistem (%71) ile ilgili tutuluş bulguları izlemektedir. Beyinsapı ve spinal tutulum aynı oranda saptandı (%62).

Bazal ganglionların sinyal intensiteleri görsel değerlendirme yöntemiyle ölçüldüğünde; MS'li hastalarda globus pallidus sinyal intensite ortalaması:1.63, [standart sapma (SS):0.10], kontrollerde bu oran:1.43, (SS:0.10) olarak saptandı (Tablo III). MS'li hastalarda, talamus sinyal intensite ortalaması:1.00, (SS:0.08), kontrollerde bu oran:0.71, (SS:0.13) olarak elde edildi. MS'li hastalarda putamen sinyal intensite

ortalaması: 0.15, (SS:0.05) kontrollerde bu oran: 0.14 (SS:0.07) olarak belirlendi. MS'li hastalarda kaudat nukleus sinyal intensite ortalaması: 0.07, (SS:0.04), kontrollerde bu oran:0.00 (SS:0.00) olarak saptandı. İki grubun verileri t testi ile karşılaştırıldığında, MS grubunda kontrol grubuna görece gözlenen ılımlı intensite azalmasının istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı saptandı.

MRG'de bazal ganglion sinyal intensite değişiklikleri ile klinik tablo ve diğer MRG bulgularının korelasyonu araştırıldığında, MS grubunda, lezyon yükü ile bazal ganglion sinyal intensiteleri arasında belirgin bir lineer korelasyon ( $p<0.01$ ) saptandı. Ayrıca, nörolojik tablo ile sinyal intensitesi arasında da hafif derecede bir korelasyon ( $p<0.05$ ) söz konusuydu.

Tablo III. Multipl Sklerozlu Hasta ve Kontrol Grubunun Bazal Ganglion Ortalama Sinyal Intensite Sonuçları

	MS'li Olgular (n=52) Ort. (SS)	Kontrol (n=20) Ort. (SS)	P Değeri
Globus Pallidus	1.63 (0.10)	1.43 (0.10)	0.14
Talamus	1.00 (0.08)	0.71 (0.13)	0.08
Putamen	0.15 (0.05)	0.14 (0.07)	0.91
Kaudat N.	0.07 (0.04)	0.00 (0.00)	0.08



### TARTIŞMA

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) multipl skleroz tanısında önemli yardımcı inceleme yöntemlerinden biridir. MS'de temel MRG anormallığı T2 ağırlıklı görüntülerde saptanan hiperintens plaklar olup, bu bulgu ödem, glioz ya da nötral sudanofilik lipid birikimiyle bağlantılıdır (5). Hernekadar plaklar ağırlıklı olarak periventriküler, subkortikal beyaz cevherde ve serebellumda yerleşmekteyse de, beyinde hiçbir alanın mutlak biçimde korunmadığı bilinmektedir. Subkortikal gri cevher myelinli lifler içerdiği için plaklar striatum, pallidum, talamus ve daha sık olarak beyin sapında yerleşebilir (6). Bununla birlikte tremor dışında istem dışı hareketlerin MS'de görülmesi enderdir. Son yıllarda en sık paroksizmal distoni olmak üzere, ballism-kore, distoni, myoklonus ve parkinsonizm örnekleri olgu sunumları ya da çok yüksek sayıya ulaşmayan olgu grupları şeklinde literatürde yer almaktadır (7,8,9,10,11,12,13,14). Bu olgu bildirimlerinin bazılarında, bazal ganglionlarda MRG ile klinik arasındaki ilişkileri netleştirecek demyelinizan lezyonların saptandığı bildirilmektedir (7,8). Ayrıca son yıllarda yüksek Tesla gücünde MRG cihazlarının kullanılması bazal ganglionlarda, özellikle talamus ve putamende T2 ağırlıklı görüntülerde anormal sinyal intensite azalmasına ilişkin bulgular vermektedir (1,2). Olasılıkla, demir birikimine bağlı olduğu düşünülen bu intensite değişikliklerinin bugün için MS tanısında ya da MS'e eşlik eden alışılmamış hareket bozuklukları ve parkinsonizm tablolarındaki anlamı tartışmalıdır (5).

Bindokuzyüzseksen (1980) yılında MRG'nin kullanıma girişinden sonra beyinde demir depolanma patternlerinin tanısal bir modalite olarak kullanılması konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Postmortem çalışmalarda beyinde nonhem demirin varlığı daha önce gösterilmiştir (15). Demir konsantrasyonu bazal ganglion ve ilişkili yapılarda en yoğunudur ve yaş ile bağımlı olarak bir artış gösterir. Doğumda bu oran düşüktür ve nispeten sabit bir düzeye vardığı 20-30 yaşa kadar yaşla artma gösterir. İleri yaşlarda yeniden artış gösterdiğine dair veriler vardır (16). Tüm beyin ve vücut dokularında demir birikimi olmasına karşın, MRG'yi etkilemeye yetecek miktardaki konsantrasyona ancak birkaç yerde ulaşır. Bu nedenle, bazal ganglionların fizyolojisi ve patolojisini belirlemede noninvaziv bir yöntem olarak MRG önem taşımaktadır. Beyin demir birikiminin anatomik lokalizasyonu ve yaşa bağımlı değişiklikleri açısından MRG, postmortem çalışmalarla da uyum halindedir (2,15,17). Kontrast mekanizmanın fizik ayrıntıları, demir birikiminin fizyolojisi ve anormal demir depolanması patternlerinin anlaşılması için ileri araştırmalara gerek vardır (18).

MRG görüntülerinde bazal ganglionlarda ve özellikle globus pallidusta saptanan sinyal intensite azalmasına benzer şekilde, Perl's boyası kullanılan beyin otopsi incelemelerinde de normal kişilerde putamen ve talamus ile karşılaştırıldığında globus pallidusun daha yoğun demir konsantrasyonu gösterdiği saptanmıştır (15). MRG'de olasılıkla demir birikimine bağlı bu düşük sinyal yoğunluğunun anlamı kuşkuludur. Bizim çalışmamızda da 1

Tesla gücünde MRG cihazı ile elde edilen görüntülerde hem MS hem normal kontrol grubunda korteks ile karşılaştırıldığında en düşük sinyal yoğunlukları globus pallidusta elde edildi. Yine talamus sinyal intensitesinin de kortekse göre hem MS hem normal kontrol grubunda düşük olduğu izlendi. Putamen ve kaudat nukleus korteksten belirgin bir farklılık göstermedi. MS grubunda genel olarak bazal ganglion sinyal intensiteleri, kontrol grubuna göre düşük bulduysa da, bu bulgu istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Drayer ve ark. (1987) MS'lilerde MRG ile T2 ağırlıklı görüntülerde putamen ve talamusta düşük sinyal intensitesinin varlığını ve bu bulgunun beyaz cevher anormallığı ile korele olduğunu bildirdiler. Grimaud ve ark. (1995) ise 1.5 Tesla gücündeki MRG cihazı ile elde ettikleri görüntülerde globus pallidus, putamen, nukleus kaudatus, substantia nigra, nukleus ruber ve talamusu kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında, MS grubunda sadece talamusta anlamlı bir sinyal intensitesi düşüklüğünü bildirerek, bu bulgunun MS'da anlamlı bir tanı değeri taşımadığını vurguladılar. Bizim çalışmamızda, Drayer ve ark.(1987)'nin sonuçlarına benzer şekilde beyaz cevher lezyon yüküyle ve kısmen de klinik tablo ile bazal ganglion sinyal intensitesi arasında lineer bir korelasyon söz konusuydu. MS gibi seçici beyaz cevher tutuluşu ile giden bir hastalıkta gri cevher yapıları olan bazal ganglionlarda MRG ile saptanan sinyal intensitesi azalmasının nedeni halen bilinmemektedir. Bu bulgunun büyük olasılıkla demir birikimine bağlı olduğu kabul edilmektedir. Demirin

bazal ganglionlarda birikiminin de nedeni halen tam olarak açıklanamamıştır. Bu konuda değişik hipotezler söz konusudur. Demirin talamus ve diğer bazal ganglionlarda kapiller endotel hücreleri tarafından rezorbe edildikten sonra oligodendrositlerde depolanmak üzere aksonlar boyunca transportunun yapıldığı bilinmektedir (19). MS'de önemli ölçüde aksonal hasara bağlı olarak bu transportun gerçekleştirilememesi sonucu demirin alımının (uptake) yapıldığı bazal ganglionlar bölgesinde birikiyor olabileceği ileri sürülmüştür (1). MS'de en çok etkilenen hücre grubunu oluşturan ve beyinde ağırlıklı olarak demir depolanmasından sorumlu olan oligodendrosit disfonksiyonu da bir neden olarak öne sürülmektedir (2). Diğer bir olasılık ise MS patofizyolojisinde rol oynadığı bilinen kan-beyin bariyeri hasarı nedeniyle demirin rahatlıkla beyin dokusuna geçiyor olabileceğidir (3).

Mekanizması tam olarak bilinmese de MS'de, MRG'de saptanan bazal ganglion intensite azalması beyaz cevher lezyonlarının şiddeti ile bağlantılı gözükmektedir. Drayer ve ark. (1987) ve bizim çalışmamızda ortaya konan beyaz cevher lezyon yüküyle bazal ganglion sinyal intensitesi arasındaki lineer korelasyon da bu görüşü destekler niteliktedir. Ancak demir birikiminin demyelinizasyon ve hastalık progresyonu ile nedensel bir ilişkisinin varlığı halen ortaya konamamıştır. Gelecekte daha geniş serilerle ve intensite ölçümleri ile yapılacak çalışmaların bu bulgunun patogenezi, MS'e spesifikliğini, tanılarda değerini ve hastalık aktivitesinin bir belirleyicisi olup olmadığını ortaya koymada daha kesin bilgiler verebileceğini düşünüyoruz.



KAYNAKLAR

1. Grimaud J, Millar J, Thorpe JW, et al. Signal intensity of basal ganglia in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 306-308.
2. Drayer B, Burger P, Hurwitz B, et al. Reduced signal intensity on MR images of thalamus and putamen in multiple sclerosis: increased iron content? *AJNR* 1987; 8: 413-419.
3. Craelius W, Migdal MW, Luëssehop CP, Sugar A, Mihalakis I. Iron deposits surrounding multiple sclerosis plaques. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106: 397-399.
4. Poser CM, Patty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis. Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.
5. Drayer BP, Barrett L. Magnetic resonance imaging and CT scanning in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1984; 436: 294-314.
6. Joynt RJ, Green D. Tonic seizures as a manifestation of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1962; 6: 293-299.
7. Mao CC, Gancher ST, Herndon RM. Movement disorders in multiple sclerosis. *Movement Disorders* 1988;3:109-116.
8. Tranchant C, Bhatia KP, Marsden CD. Movement disorders in multiple sclerosis. *Movement Disorders* 1995;10: 418-423.
9. Heath PD, Nightingale S. Clusters of tonic spasms as an initial manifestation of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1982; 12: 494-495.
10. Bachman DS, Lao-Velez C, Estanol B. Dystonia and choreoathetosis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1976; 33: 590.
11. Roos RAC, Wintzen AR, Vielvoye G, Polder TW. Paroxysmal kinesogenic choreoathetosis as presenting symptom of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 657-658.
12. Berger JR, Sheramata WA, Melamed E. Paroxysmal dystonia as the initial manifestation of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984; 41:747-750.
13. Maimone D, Reder A, Finocchiaro F, Recupero E. Internal capsule plaque and tonic spasms in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1991;48: 427-429.
14. Masucci EF, Saini N, Kurzke JF. Bilateral ballism in multiple sclerosis. *Neurology* 1989; 6: 236-238.
15. Hallgren B, Sourander P. The effect on age on the non-haemin iron in the human brain. *J Neurochem* 1958; 3: 42-51.
16. Milton WJ, Atlas SW, Lexas FJ, Mozeley PD, Gur RE. Deep gray matter hypointensity patterns with aging in healthy adults: MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1991; 181:715-9.
17. Spatz H. Über stoffwechseleigentümlichkeiten in den stammganglien. *Z Ges Neurol Psychiat* 1922; 78: 641-8.
18. Schenck JF. imaging of brain iron by magnetic resonance: T2 relaxation at different field strengths. 1995; 134: 10-8.
19. Hill JM, Ruff MR, Weber RJ, Pert CB. Transferin receptors in rat brain: neuropeptide-like pattern and relationship to iron distribution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 4553-7.